



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## **Multizentrische Studie zur Hörsturztherapie – Planung und Konzeption**

Plontke, S K ; Girndt, M ; Meisner, C ; Probst, R ; Oerlecke, I ; Richter, M ; Steighardt, J ; Dreier, G ;  
Weber, A ; Baumann, I ; Plöbl, S ; Löhler, J ; Laszig, R ; Werner, J A ; Rahne, T

**Abstract:** Systemic steroids are widely used worldwide as a standard of care for primary therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL). The German ISSHL guideline recommends high-dose steroids for primary therapy of ISSHL, without evidence from randomized controlled trials (RCTs). The rationale for the treatment of ISSHL using high dose steroids is only based on retrospective cohort studies. This article describes the planning and initiation of a multicenter, national, randomized, controlled clinical trial entitled Efficacy and safety of high dose glucocorticosteroid treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss – a three-armed, randomized, triple-blind, multicenter trial (HODOKORT). This clinical trial aims to compare standard dose with two types of high-dose steroids for primary systemic therapy with respect to their efficacy in improving hearing, and thus communication ability, in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. This study is funded by the „Clinical Trials with High Patient Relevance“ research program in the health research framework of the German Federal Ministry of Education and Research. It is one of two studies by the German Study Center of Clinical Trials of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DSZ-HNO). Planning and initiation was done in cooperation with the DSZ-HNO, the Coordination Center of Clinical Trials of the Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, and the Study Center of the University Hospital Freiburg.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0149-3>

Other titles: Multicenter trial for sudden hearing loss therapy – planning and concept

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-123802>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Plontke, S K; Girndt, M; Meisner, C; Probst, R; Oerlecke, I; Richter, M; Steighardt, J; Dreier, G; Weber, A; Baumann, I; Plöbl, S; Löhler, J; Laszig, R; Werner, J A; Rahne, T (2016). Multizentrische Studie zur Hörsturztherapie – Planung und Konzeption. HNO, 64(4):227-236.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0149-3>

# HNO

## Multizentrische Studie zur Hörsturztherapie - Planung und Konzeption --Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	Multizentrische Studie zur Hörsturztherapie - Planung und Konzeption	
Article Type:	Originalien	
Corresponding Author:	Torsten Rahne  GERMANY	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:		
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Stefan Plontke	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Stefan Plontke Matthias Girndt Christoph Meisner Rudolf Probst Ilka Oerlecke Michael Richter Jörg Steighardt Ralf Tostmann Gabriele Dreier Maria Huber Andreas Weber Ingo Baumann Sebastian Plößl Jan Löhler Roland Laszig Jochen A Werner Torsten Rahne	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	BMBF (KS2013-190 Plontke)	Stefan Plontke
Abstract:	<p>Die Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie bei der Behandlung des akuten idiopathischen Hörverlustes (Hörsturz) wird von der deutschen AWMF-Leitlinie „Hörsturz“ empfohlen und in der klinischen Routine weithin angewendet. Allerdings wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Hochdosistherapie bisher noch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien verifiziert.</p> <p>Die Forschungsergebnisse, welche im Rahmen des geplanten Vorhabens generiert werden, sollen diese Evidenzlücke schließen helfen und die klinische Unsicherheit bei der Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie im medizinischen Alltag ein Stück weit</p>	

	<p>zu beseitigen.</p> <p>Der Artikel beschreibt die Planung und Initiierung einer multizentrischen, nationalen, klinischen Studie mit dem Titel „Effektivität und Sicherheit der systemischen HOchDOsis-GlukoKORTikoidtherapie beim Hörsturz, eine drei-armige, randomisierte, dreifachverblindete Studie" (HODOKORT).</p> <p>Basierend auf dem ungenügenden wissenschaftlichen Evidenzniveau einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei Hörsturz soll mit Hilfe der klinischen Studie die Wirksamkeit einer intravenösen oder oralen primären, systemischen Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie im Vergleich zur international empfohlenen Standarddosis-Therapie in der Behandlung des einseitigen akuten idiopathischen Hörverlustes (Hörsturz) bestimmt werden.</p> <p>Die Studie wird finanziell vollständig gefördert im Rahmen des Förderprogramms „Klinischen Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung" im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und ist eine der beiden ersten Studien des Deutschen Studienzentrums für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO, Bonn).</p>
<b>Suggested Reviewers:</b>	

## Multizentrische Studie zur Hörsturztherapie – Planung und Konzeption

Stefan K. Plontke<sup>1,2\*</sup>, Matthias Girndt<sup>3</sup>, Christoph Meisner<sup>4</sup>, Rudolf Probst<sup>5</sup>, Ilka Oerlecke<sup>6</sup>, Michael Richter<sup>6</sup>, Jörg Steighardt<sup>6</sup>, Ralf Tostmann<sup>2,7</sup>, Gabriele Dreier<sup>2,7</sup>, Maria Huber<sup>2,7</sup>, Andreas Weber<sup>8</sup>, Ingo Baumann<sup>9</sup>, Sebastian Plöbl<sup>1</sup>, Jan Löhler<sup>2,10</sup>, Roland Laszig<sup>2,11</sup>, Jochen A. Werner<sup>2,12</sup>, Torsten Rahne<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale);

<sup>2</sup> Deutsches Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO), Bonn;

<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale);

<sup>4</sup> Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen;

<sup>5</sup> Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie; UniversitätsSpital Zürich, Schweiz;

<sup>6</sup> Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale);

<sup>7</sup> Studienzentrum, Universitätsklinikum Freiburg;

<sup>8</sup> Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale);

<sup>9</sup> Hals-Nasen-Ohrenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg;

<sup>10</sup> Wissenschaftliches Institut für angewandte HNO-Heilkunde (WIAHNO) des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte e. V., Bad Bramstedt;

<sup>11</sup> Hals-Nasen-Ohrenklinik, Universitätsklinikum Freiburg;

<sup>12</sup> Universitätsklinikum Essen

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan K. Plontke

Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Hals-Chirurgie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Ernst-Grube-Str. 40

06120 Halle (Saale)

Tel. +49 (0) 345 5571840

Fax: +49 (0) 345 5571859

Email: stefan.plontke@uk-halle.de

<http://hodokort-studie.hno.org/>

## **Danksagung:**

Diese Arbeit wird gefördert im Rahmen eines Projektes (KS2013-190 Plontke) im BMBF-Programm „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung. Die Planung und Antragstellung erfolgte mit Unterstützung des Deutschen Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO, Bonn) und dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale). Unser Dank gilt vor allem auch dem Deutschen Schwerhörigenbund e.V. (DSB, Berlin), der Deutschen Cochlea Implantat Gesellschaft e.V. (DCIG, Senden) und der Deutschen Gesellschaft der Hörgeschädigten - Selbsthilfe und Fachverbände (DG, Rendsburg) für die Mitarbeit bei der Definition und Auswahl der Patienten-relevanten Zielparameter im Studienprotokoll.

## **Anmerkung:**

Dieser Artikel ist die schriftliche Fassung eines gleichnamigen Hauptvortrages zur 87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Düsseldorf 2016.

## **Zusammenfassung:**

Die Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie bei der Behandlung des akuten idiopathischen Hörverlustes (Hörsturz) wird von der deutschen AWMF-Leitlinie „Hörsturz“ empfohlen und in der klinischen Routine weithin angewendet. Allerdings wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Hochdosistherapie bisher noch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien verifiziert.

Die Forschungsergebnisse, welche im Rahmen des geplanten Vorhabens generiert werden, sollen diese Evidenzlücke schließen helfen und die klinische Unsicherheit bei der Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie im medizinischen Alltag ein Stück weit zu beseitigen.

Der Artikel beschreibt die Planung und Initiierung einer multizentrischen, nationalen, klinischen Studie mit dem Titel „Effektivität und Sicherheit der systemischen HOchDOsis-GlukoKORTikoidtherapie beim Hörsturz, eine drei-armige, randomisierte, dreifachverblindete Studie“ (HODOKORT).

Basierend auf dem ungenügenden wissenschaftlichen Evidenzniveau einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei Hörsturz soll mit Hilfe der klinischen Studie die Wirksamkeit einer intravenösen oder oralen primären, systemischen Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie im Vergleich zur international empfohlenen Standarddosistherapie in der Behandlung des einseitigen akuten idiopathischen Hörverlustes (Hörsturz) bestimmt werden.

Die Studie wird finanziell vollständig gefördert im Rahmen des Förderprogramms „Klinischen Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und ist eine der beiden ersten Studien des Deutschen Studienzentrums für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO, Bonn).

**Schlüsselwörter:** Hörsturz; randomisierte, kontrollierte, klinische Studie; Glukokortikoide

# Multicenter trial of the therapy of sudden hearing loss - planning and concept

## Abstract:

Systemic steroids are widely used worldwide as standard of care for primary therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL). The German ISSHL-guideline recommends high dose steroid for primary therapy of ISSHL, without evidence from randomized controlled trials (RCTs). The rationale for the treatment of ISSHL using high dose steroids is only based on retrospective cohort studies.

This article describes the planning and initiation of a multicentre, national, randomized, controlled clinical trial entitled “Efficacy and safety of high dose glucocorticosteroid treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss - a three-armed, randomized, triple-blind, multicenter trial” (HODOKORT). This clinical trial aims on comparing standard dose with two types of high-dose steroids for primary systemic therapy with respect to their efficacy in improving hearing, and thus communication ability in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss.

This study is funded by the research program “Clinical trials with high patient relevance” in the framework health research of the German Federal Ministry of Education and Research. Its is one of the two first studies of the German Study Center of Clinical Trials of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DSZ-HNO). Planning and initiation was done in cooperation with the DSZ-HNO, the Coordination Center of Clinical Trials of the Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, and the Study Center of the University Hospital Freiburg.

**Key words:** randomized controlled trial, sudden hearing loss, multicenter, steroids

## Einführung

Der Artikel beschreibt die Planung und Initiierung einer multizentrischen, nationalen, klinischen Studie mit dem Titel „Effektivität und Sicherheit der systemischen HOchDOsis-GlukoKORTikoidtherapie beim Hörsturz, eine drei-armige, randomisierte, dreifachverblindete Studie“ (HODOKORT: <http://hodokort-studie.hno.org/>). Die Studie wird finanziell vollständig gefördert im Rahmen des Förderprogramms „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und ist eine der beiden ersten Studien des Deutschen Studienzentrums für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO, Bonn).

Basierend auf dem ungenügenden wissenschaftlichen Evidenzniveau einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei Hörsturz soll mit Hilfe der klinischen Studie die Wirksamkeit einer intravenösen oder oralen primären, systemischen Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie im Vergleich zur international empfohlenen Standarddosis-Therapie in der Behandlung des einseitigen akuten idiopathischen Hörverlustes („Hörsturz“) bestimmt werden.

## Notwendigkeit hochwertiger klinischer Studien

In der präklinischen und klinischen Forschung steht – getrieben durch unterschiedliche Ursachen - eine wachsende Zahl biomedizinischer Zeitschriften und Publikationen einem sinkenden Anteil von bezüglich Studiendesign, Durchführung und Berichterstattung qualitativ hochwertigen und biometrisch ausreichend abgesicherten klinischen Studien gegenüber. Initial vielversprechende Ideen und Hypothesen führen häufig nicht zu den erhofften Verbesserungen in der Gesundheitsversorgung [18]. Chalmers & Glasziou [5] identifizierten Ursachen für vermeidbare Verschwendungen in der biomedizinischen Forschung. Sie schätzten, dass auch ohne Betrachtung von (möglicher) Ineffizienz in Regulation und Forschungs-Management circa 85% der Investitionen in der biomedizinischen Forschung einem unnützen Aufwand gleichzusetzen sind. Detaillierte Lösungsvorschläge sind unter anderem in einer Serie von Artikeln in der Zeitschrift *The Lancet* (“The Lancet Research: Increasing Value,



Reducing Waste Series" [18]) publiziert worden.

Insbesondere im Falle nicht-kommerzieller, wissenschaftsinitiierten Studien (wie der in diesem Artikel vorgestellten klinischen Studie) spielt der Anteil an Studien aus dem HNO-Fachgebiet nur eine untergeordnete Rolle (TAB Innovationsreport 2010).

Umso mehr ist die Bewilligung des Förderantrags im hochkompetitiven Programm des BMBF als Erfolg, aber natürlich auch als Verpflichtung zur Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie in höchster Qualität zu werten. Selbstverständlich bedeutet dies, die für klinische Prüfungen nach Arzneimittelgesetz (AMG) geltenden internationalen Standards der ICH-GCP und nationale Gesetzgebung umzusetzen, um das Wohl des Patienten und die Validität der Daten zu gewährleisten.

Im Sinne des BMBF-Förderprogrammes ist eine Studie entstanden mit stark patientenorientiertem Studiendesign, mit klar definierten, restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien und limitierter Datenmenge. Ziel ist es, unter Einbindung eines professionellen Studienmanagements (KKS Halle) effizient durch Verblindung unverfälschte, reproduzierbare und verwertbare Daten zu generieren und damit einen Beitrag zu „Biomedical research: increasing value, reducing waste“ [18]. zu leisten. Entsprechend aktueller und gerechtfertigter Forderungen nach vollständiger Transparenz [6, 14] und im Sinne des BMBF-Förderprogrammes sollen neben der Publikation des Studienprotokolls die Ergebnisse über das DSZ-HNO vollumfänglich zugänglich gemacht werden.

## **Evidenzlage bei der Hörsturztherapie**

Laut WHO leiden weltweit 360 Millionen Menschen unter Hörbehinderungen. In der Europäischen Union geht man von 434.000 unter Taubheit und 44.000.000 unter Hörbehinderung leidenden Menschen aus. Einer aktuellen epidemiologischen Untersuchung zum Hörstatus (HÖRSTAT) zu Folge liegt in Deutschland (im Nordwesten) die Prävalenz von Schwerhörigkeit nach der WHO-Klassifikation bei etwa 16 % [11].

In der "Global Burden of Disease" WHO-Liste stehen Hörbehinderungen an 15. Stelle und an 2. Stelle in Bezug auf „Lebensjahre mit Behinderung“. Die Mehrzahl der von Hörverlust betroffenen Patienten (>80%) leidet unter einem Hörverlust des

1 sensorineuralen Typs (Schallempfindungsstörung). Neben alters- und  
2 medikamentenbedingtem sowie Lärm-induziertem Hörverlust ist der Hörsturz eine  
3 der häufigsten Ursachen.  
4

5 Die Inzidenz des Hörsturzes in der Bevölkerung der Industriestaaten wurde auf 5-20  
6 pro 100.000 Menschen geschätzt [4]. Neuere Untersuchungen in Deutschland legen  
7 allerdings nahe, dass die Inzidenz mit 160 [21] bis 400 pro 100.000 [15] sehr viel  
8 höher liegt. Das mittlere Alter der Patienten, welche in randomisierte kontrollierte  
9 klinische Studien eingeschlossen wurden liegt zwischen 45 und 55 Jahren. Männer  
10 und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Ein Hörsturz tritt in der Kindheit selten auf.  
11

12 Die Behandlung des Hörsturzes mittels systemischer Standarddosis-Steroidtherapie  
13 bzw. anderen Medikamenten wurde bereits in Reviews, Cochrane-Metaanalysen und  
14 randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht, z.B. [8, 16, 20, 28],  
15 allerdings ohne klar die Wirksamkeit einer dieser Therapieformen aufzuzeigen.  
16 Trotzdem werden systemisch applizierte Steroide weltweit als Standard für die  
17 primäre Therapie des ISSHL angewendet [22]. Für Situationen, in denen Steroide als  
18 Zweitlinien- (Reserve-) therapie zur Anwendung kommen, weisen aktuellere Meta-  
19 Analysen auf einen möglichen Vorteil lokal (intratympanal) applizierter Steroide [13,  
20 23] hin, nicht jedoch im Falle einer Anwendung als Primärtherapie des Hörsturzes.  
21 Die niedrige Gesamtzahl der im Rahmen dieser Studien behandelten Patienten führt  
22 zu einem hohen Risiko eines Bias.  
23

24 Die Rationale für die Behandlung des Hörsturzes (ISSHL) mit systemisch  
25 angewendeten, hoch dosierten Steroiden basiert auf retrospektiven Kohorten-  
26 Studien. Alexiou et al. [1] analysierten retrospektiv die Audiogramme von 603  
27 Patienten mit Hörsturz von denen 301 Patienten (1986-1991) keine Steroide  
28 erhielten und 302 Patienten (1992-1998) mit hochdosierten intravenös applizierten  
29 Steroiden (Prednisolon) behandelt wurden. Es zeigte sich ein Vorteil für die mit der  
30 Hochdosis-Steroidtherapie behandelte Patientengruppe. Gallo et al. [12]  
31 untersuchten retrospektiv die Effektivität einer systemischen Hochdosistherapie mit  
32 Dexamethason (oral) und konnten eine signifikante Verbesserung des  
33 Hörvermögens gegenüber der Kontrolle, welche mit dem in der Klinik früher üblichen  
34 Verfahren (Standard Prednison) behandelt wurden, feststellen. Westerlaken et al.  
35 [30] führten eine randomisierte klinische Studie durch und konnten keinen Vorteil  
36 einer Super-Hochdosis-Steroidtherapie gegenüber Standarddosis-Pednisolon  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

feststellen. Niedermeyer et al. [19] konnten zeigen, dass die Cortisol-Spiegel im Innenohr nur nach der intravenösen Applikation von 250mg Prednisolon erhöht waren, nicht jedoch nach 125mg i.v. In der deutschen Leitlinie Hörsturz wird somit die Anwendung hoch dosierter Steroide (250mg Prednisolon oder eine äquivalente Steroid-Dosis) für die primäre Therapie des Hörsturzes empfohlen, obwohl der Nutzen, wie bereits erwähnt, bis dato nicht durch randomisiert-kontrollierte klinische Studien belegt ist.

Die Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie bei der Behandlung des akuten idiopathischen Hörverlustes wird zwar von der deutschen AWMF-Leitlinie „Hörsturz“ empfohlen und in der klinischen Routine weithin angewendet, allerdings wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bisher noch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien verifiziert. Die Forschungsergebnisse, welche im Rahmen des geplanten Vorhabens generiert werden, sollen diese Evidenzlücke schließen helfen und die klinische Unsicherheit bei der Anwendung der Hochdosis-Steroidtherapie im medizinischen Alltag ein Stück weit zu beseitigen.

## **Das Studienzentrum HNO**

Das Deutsche Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO) ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., dem Deutschen Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V., dem Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) und dem Studienzentrum des Universitätsklinikums Freiburg (<http://dsz-hno.hno.org>).

Das Team des DSZ-HNO bietet Hilfestellung bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von ausgewählten Studien. Hierzu gehören auch Beratungen zu allen Aspekten klinischer Studien wie Finanzierung, Datenerhebung oder Besuche von Studienzentren vor Ort. Im Fokus stehen insbesondere nationale und internationale multizentrische Studien mit klinischem oder translationalem Ansatz. Aber auch chirurgische Fragestellungen, (Verfahrens-)Register, und Projekte der Versorgungsforschung sollen kontinuierlich in den nächsten Jahren identifiziert und auf den Weg gebracht werden. Durch die enge Anbindung an das Studienzentrum des Universitätsklinikums Freiburg wird vorhandene interdisziplinäre Fachkompetenz gezielt genutzt [10].

## **Das BMBF-Programm „Klinische Studien“**

Das Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung verfolgt das Ziel, den Transfer von Forschungsergebnissen in den medizinischen Alltag zu beschleunigen. Hierzu fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) klinische Studien und systematische Übersichtsarbeiten von klinischen Studien nach internationalen Standards. Dabei werden insbesondere Projekte gefördert, die durch das Schließen von Evidenzlücken eine hohe Relevanz für das Gesundheitssystem aufweisen.

### **Ablauf der Antragstellung**

Im Jahr 2012 erfolgte die Beratung der eingegangenen Projektvorschläge durch den Lenkungsausschuss des neu gegründeten Studienzentrums HNO der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Bonn) (DSZ-HNO). Vom Lenkungsausschuss wurden zwei Vorschläge als erste Studien im Rahmen des Studienzentrums ausgewählt [29]. Unter Federführung des Erstautors erfolgte am 27.06.2013 die Einreichung der englischsprachigen Projektskizze beim BMBF. Am 13.12.2013 erfolgte die Aufforderung des BMBF zur Einreichung des englischsprachigen ausführlichen Projektskizze englischsprachigen Vollertrages, welche am 31.01.2014 fristgerecht beim Projektträger des BMBF, dem Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) eingereicht und von vier, vermutlich hauptsächlich internationalen Gutachtern evaluiert wurde. Am 01.07.2014 erfolgte die vorbehaltliche Förderzusage durch das BMBF und die Aufforderung zur Beantwortung der Gutachterkommentare und Einreichung des Antrages auf Gewährung einer Bundeszuwendung auf Ausgabenbasis (AZAP). Dieser wurde am 19.12.2014 eingereicht. Der Beginn aller finanzierten Studienleistungen (einschließlich der Auswahlbesuche, der Erstellung von Studienprotokoll, Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, etc.) war am 16.3.2015. Die Fördersumme beträgt gesamt 1,9 Mio Euro. Die vom BMBF geforderten Auswahlbesuche (erster Besuch am 26.01.2015) erfolgten bei 50 interessierten Studienzentren, von denen 42 Zentren (23 Universitätskliniken, 17 Hauptabteilungen und 2 Praxen) ausgewählt wurden.

### **Studienorganisation und Ablauf**

1 Der Leiter der klinischen Prüfung ist Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Plontke  
2 (Halle/Saale). Als Sponsor im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG) fungiert die  
3 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Finanzierung erfolgt über das BMBF-  
4 Programm „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ im  
5 Rahmenprogramm Gesundheitsforschung. Das „Trial Management“ für die  
6 audiologischen Zielparameter übernahm Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. Torsten  
7 Rahne (Halle/Saale). Der verantwortliche Biometriker ist Dr. biol. hum. MA Christoph  
8 Meisner (Tübingen). Das „Trial Management“ für die internistischen Inhalte und  
9 Zielparameter übernimmt Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Girndt (Halle/Saale).  
10

11 Die HODOKORT-Studie wird von den Fachgesellschaften „Deutsche Gesellschaft für  
12 Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.“ (Bonn) und dem  
13 Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte e.V. (Neumünster) inhaltlich (nicht  
14 finanziell) unterstützt. Weitere Unterstützung erhält die Studie durch das Deutsche  
15 Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO) und das  
16 Studienzentrum Freiburg. Die Prüfmedikation wird hergestellt von der Firma *mibe*  
17 *GmbH Arzneimittel* (Münchener Straße 15, 06796 Brehna). Die Studienkoordination  
18 hat das Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Medizinischen Fakultät der  
19 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (KKS Halle) übernommen. Im Ergebnis  
20 der positiven Begutachtung eines Förderantrages an das BMBF wurde das  
21 Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Halle als  
22 Dienstleistungseinrichtung der Medizinischen Fakultät im Jahr 2002 gegründet und  
23 gehört damit zu bundesweit 12 geförderten KKS, die im KKS-Netzwerk organisiert  
24 sind. Nach Auslaufen der Anschubfinanzierung des Bundes im Jahr 2008 sichern  
25 das Volumen der eingeworbenen Drittmittel sowie eine Finanzierungszusage der  
26 Fakultät den Fortbestand des KKS Halle ([http://www.kks-](http://www.kks-halle.de/cms5/index.php?q=content/kontakt)  
27 [halle.de/cms5/index.php?q=content/kontakt](http://www.kks-halle.de/cms5/index.php?q=content/kontakt)).  
28

29 Zur Mitarbeit im Data Safety and Monitoring Board (DSMB) haben sich Univ.-Prof.  
30 Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges FAAAAI (Köln), Dr. rer. nat. Claudia Schmoor  
31 (Freiburg) und Prof. Dr. med. Martin Fassnacht (Würzburg) bereit erklärt.  
32

33 Bei der Antragstellung und der Auswahl der Patienten-relevanten Zielparameter  
34 wurden der Deutsche Schwerhörigenbund e.V. (DSB, Berlin), die Deutsche Cochlea  
35 Implantat Gesellschaft e.V. (DCIG, Senden) und die Deutsche Gesellschaft der  
36 Hörgeschädigten - Selbsthilfe und Fachverbände (DG), (Rendsburg) einbezogen.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 dargestellt.

## **Ziel der Studie**

Das Ziel der klinischen Studie ist die Bestimmung der Wirksamkeit einer intravenösen oder oralen primären, systemischen Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie im Vergleich zur international empfohlenen Standarddosis-Therapie in der Behandlung des einseitigen akuten idiopathischen Hörverlustes („Hörsturz“).

Die Patienten erhalten entweder die „experimentelle Therapie 1“ (5 Tage 250 mg/d Prednisolon intravenös) plus Placebo oral 10 Tage *oder* die „experimentelle Therapie 2“ (5 Tage 40 mg/d Dexamethason oral) plus Placebo intravenös 5 Tage und oral 5 weitere Tage *oder* eine Kontrolltherapie (60 mg Prednisolon oral über 5 Tage + ausschleichende Dosen Prednisolon) plus Placebo intravenös 5 Tage. Das dreiarmsige Parallelgruppen-Studiendesign ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Die Behandlung der Kontrollgruppe ist eine standardmäßig angewandte Behandlungsmethode. Potentielle Risiken für die Patienten in den experimentellen Therapiearmen könnten sein: temporäre Hyperglykämie, Bluthochdruck oder Steroidpsychose. Schwere Schädigungen werden für die Teilnehmer nicht erwartet, dennoch werden alle Patienten sowohl während deren Behandlung im Rahmen der Studie als auch der 6-monatigen Nachbeobachtung klinisch überwacht. Den Risiken steht gegenüber, dass die Studienteilnehmer im Berufs- sowie Privatleben durch ein verbessertes Hör- und Kommunikationsvermögen profitieren könnten ohne den kostenintensiven und invasiven Einsatz einer Hörhilfe zu beanspruchen.

Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Committee (DSMC) wird die Sicherheitsdaten im Laufe der Studie überwachen. Das DSMC wird Empfehlungen zur weiteren Durchführung der Studie, z.B. zur Fortsetzung/ Stopp des Patienteneinschlusses, zu Änderungen des Prüfplanes oder zum vorzeitigen Studienabbruch geben. Daher erachtet die Studienleitung die Studie als gerechtfertigt und sicher. Die Studie wird der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Bewertung vorgelegt.

## **Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der HODOKORT-Studie sind in Tabelle 1 dargestellt. Der Vergleich des aktuellen Reintonaudiogramms erfolgt dabei entweder mit dem Voraudiogramm der betroffenen Seite, dem Audiogramm der Gegenseite oder dem alters- und geschlechtsabhängigen Normalaudiogramm (Din ISO 7029). Zum vereinfachten Screening der Audiogramme und Abgleich mit den audiologischen Einschlusskriterien wurde ein frei verfügbares, auf Microsoft-EXCEL-basiertes „Screening-Makro“ entwickelt [25].

Weil bei geringgradigem Hörverlust behandelte und unbehandelte Verbesserungen der Hörschwelle nicht statistisch voneinander getrennt werden können, werden nur Patienten mit einem initialen Hörverlust von  $4PTA_{0,5-4kHz} \geq 50$  dB HL eingeschlossen [7].

Zum Ausschluss eines Vestibularisschwannoms (auch insbesondere Ausschluss eines intralabyrinthären Schwannoms) soll ein dafür geeignetes MRT zwischen den Visiten 7 und 9 erfolgen. Liegt diese Erkrankung vor, ist diese als Grund für das vorzeitige Studienende zu dokumentieren. Für die Patienten, bei denen ein Vestibularisschwannom als Ursache für den akuten Hörverlust diagnostiziert und welche daher (im Nachhinein) die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben, werden Patienten nachrekrutiert.

## **Zielparameter**

*Primäres Zielkriterium* ist die durchschnittliche Änderung in der Hörschwelle (Reintonhörschwelle der 3 am stärksten betroffenen benachbarten Frequenzen) 30 Tage nach Einschluss der Patienten in die Studie.

*Sekundäre Zielkriterien* sind die durchschnittliche Änderung in der Reintonhörschwelle ( $3PTA_{0,5-2kHz}$  [Fletcher-Typ] und  $4PTA_{0,5-4kHz}$ ) 30 Tage nach Einschluss sowie der Anteil der Patienten mit kompletter, partieller oder keiner Verbesserung des Hörvermögens. Sprachaudiometrisch wird die durchschnittliche Veränderung des Sprachverstehens mit dem betroffenen Ohr (Prozent korrekt verstandene Freiburger Einsilber bei 65 und 80 dB SPL) ermittelt.

Weitere Zielgrößen sind der Anteil der Patienten, die am Ende der Studie ein Hörgerät oder ein Cochlea-Implantat benötigen und das Vorhandensein und Ausmaß von Ohrgeräuschen (Tinnitus) 30 Tage und 6 Monate nach Einschluss.

## *Lebensqualität, Patientenfragebögen*

Als spezifische patientenbezogene Zielgrößen zur Lebensqualität dienen die durchschnittliche Änderung in der Patientenselbsteinschätzung der allgemein gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Score der körperlichen bzw. psychischen Summenskala im SF12-Fragebogen [3] und in der Einschätzung des subjektiven Hörhandicaps (Score im HHIE-Fragebogen [27]. Die eingesetzten Fragebögen sind standardisiert und werden sowohl international als auch national in klinische Studien zur Erhebung von Lebensqualität herangezogen.

## *Messung von Blutdruck und Blutglukose*

Als Sicherheitsparameter werden der spontan gemessene Blutdruck sowie die Blutglukose im Studienverlauf für die ersten 5 Tage täglich bestimmt. So kann auf akute behandlungsbedürftige Entgleisungen unmittelbar reagiert werden. Als sekundäre Endpunkte zur Bewertung des Profils unerwünschter Wirkungen wird die Anzahl Patienten mit erworbenem oder verstärktem Bluthochdruck an Tag 5 (während der Visite >140 mmHg systolisch oder >90 mmHg diastolisch oder beides) sowie der Anteil der Patienten mit erhöhter Nüchtern-Blutglukose (>126mg/dl bzw. 6,9 mmol/l) bestimmt. Die Blutdruckmessung erfolgt zu diesem Zweck mit einem automatisierten System (Omron 907) nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen als Mittelwert aus drei Einzelmessungen [9, 31].

Die Blutglukosemessungen erfolgen aus Kapillarblut mittels „point of care“ Messgeräten. Um Einflüsse der Steroidgabe auf Stoffwechsel und Blutdruck unterhalb der Schwelle einer manifesten Engleisung beider Parameter erfassen zu können, wird die Insulinsensitivität mittel des HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) [26] sowie der Blutdruck mittels 24h-Registrierung bestimmt. Physiologischerweise wird ein Blutzuckeranstieg unmittelbar durch vermehrte Insulinsekretion kompensiert. Eine durch Glukokortikoide ausgelöste Störung der Glukoseverwertung wird erst bei Dekompensation dieses Regelkreises am ansteigenden Blutzucker erkennbar (Abb. 3). Durch nichtlineare Modellierung des Zusammenhangs zwischen Blutglukose und Insulinkonzentration im Plasma mittels des HOMA-Index wird eine steroidbedingte Störung der Insulinsensitivität messbar, bevor die Blutglukose in pathologische Bereiche ansteigt [2]. Zur Bestimmung des



HOMA-Index erfolgt eine venöse Blutentnahme zur Insulinbestimmung (im Studienzentrallbor) am Tag 5. Sofern im jeweiligen Studienzentrum die logistischen Voraussetzungen bestehen, wird darüber hinaus am Tag 5 auch eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. Mit automatisierten Systemen wird alle 20 Minuten (tagsüber) beziehungsweise alle 30 Minuten (nachts) der Oberarm-Manschettenblutdruck registriert. Es erfolgt eine zentrale Auswertung der Messprotokolle mit Vergleich der Tages- und Nachtmittelwerte sowie des Tag/Nacht-Blutdruckunterschieds.

Zusätzlich zu den oben genannten primären und sekundären Zielgrößen wird die eventuelle Inanspruchnahme einer „Rettungstherapie“ nach dem Follow-UP 1 (Visit 8; primärer Endpunkt) erfasst.

### *Rettungstherapie*

Derzeit existieren sowohl für die Primärtherapie als auch für die Sekundärtherapie („Rettungstherapie“, „Reservetherapie“) des Hörsturzes keine zugelassenen Therapieverfahren. Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass Patienten bei subjektiv unbefriedigender Verbesserung des Hörvermögens nach einer „Reservetherapie“ fragen. In der klinischen Praxis werden derzeit verschiedene Therapien angewendet, allerdings ohne hinreichenden Beleg für deren Wirksamkeit. Hier sind insbesondere z.B. die hyperbare Oxygenierung (hyperbare Sauerstofftherapie, HbO) und die intratympanale Injektion von Glukokortikoiden zur intratympanalen Steroidtherapie zu nennen. Der rationale Hintergrund für die intratympanale Therapie besteht in den erreichten höheren lokalen Medikamentenspiegeln im Innenohr bei niedrigeren systemischen Konzentrationen. Allerdings hat die intratympanale Therapie auch weitere, aus klinischer Sicht problematische pharmakokinetische Besonderheiten [17]. Es werden verschiedene Protokolle propagiert, die sich u.a. hinsichtlich des verwendeten Glukokortikoids, der Konzentration und Injektionsmenge, der Injektionsintervalle, der Gesamtzahl der Injektionen unterscheiden.

Es gibt Hinweise darauf, dass diese Behandlung als sekundäre („Rettungs-“) Therapie nach Versagen der primären systemischen Therapie wirksam ist [13, 23]. Allerdings ist die Patientenzahl in diesen Studien klein, die Medikamente, Dosierungen sowie Start der sekundären Therapie und Applikationsschema variieren

zwischen den Studien und das Bias ist hoch [13, 23]. Eine systematische, quantitative Meta-Analyse der Ergebnisse publizierter, kontrollierter und unkontrollierter Studien bzw. Fallserien mit unterschiedlichen Therapieprotokollen hat keinen Zusammenhang des Therapieergebnisses einer primäre intratympanalen, einer primären kombinierten (intratympanalen und systemischen) oder einer sekundären intratympanalen Therapie mit individuellen Parametern aus dem Applikationsprotokoll zeigen können, wie z.B. Substanzart (Dexamethason, Methylprednisolon), Substanzkonzentration, Anzahl der Injektionen, Intervall der Injektionen, Gesamtzahl der Injektionen, Gesamtdauer der Injektionen, Zeit des Verweilens des Medikamentes im Mittelohr, Zeitpunkt der Endpunktmessung und Alter des Patienten. Auch fand sich kein Dosis-Wirkung-Zusammenhang (Maximalkonzentration und Gesamtdosis). Die Tendenz der stärkeren Hörverbesserung bei früherem Therapiebeginn bei der Primär-Therapie des Hörsturzes (intratympanal oder kombiniert), kann als "Scheineffekt" betrachtet werden, da diese am ehesten auf einer Spontanerholung beruht. Bei der Sekundärtherapie scheint die Hörverbesserung außerdem unabhängig zu sein vom Behandlungsbeginn (2 bis 4 Wochen nach Hörsturz oder 4 bis 6 Wochen nach Hörsturz), [24]. Die Entscheidung zur Durchführung und zum Schema einer Sekundärtherapie („Rettungstherapie“, „Reservetherapie“) **nach dem Follow-UP 1** (Visit 8; primärer Endpunkt) obliegt der Verantwortung des Prüfarztes und/oder des (mit-) behandelnden Haus-HNO-Arztes (der z.B. die initiale Überweisung an das Prüfzentrum vorgenommen hat). Das Schema der durchgeführten „Rettungstherapie“ wird im Case Report Form (CRF) so detailliert wie möglich dokumentiert. Wenn diese sich auf ein publiziertes Therapieverfahren bezieht, dann sollte dies zusätzlich im CRF dokumentiert werden.

## Biometrie

Die primäre Zielgröße zur biometrischen Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien ist die durchschnittliche Änderung in der Hörschwelle vor und nach Therapie. Die Differenz wird gebildet zwischen der Messung bei Visit 1/2 (Tag1 vor Therapie) und Visit 8 (Tag 30  $\pm$  4). Die konfirmatorische statistische Auswertung erfolgt gemäß der Hauptfragestellung mit dem Ziel des Nachweises, dass mindestens eine der beiden Hochdosistherapien der Standarddosistherapie überlegen ist. Dazu werden zwei

Kovarianzanalysen (Kovariate: Wert der Hörschwelle am Tag 1) durchgeführt (1. Vergleich Therapie 1 vs. Kontrolltherapie; 2. Vergleich Therapie 2 vs. Kontrolltherapie) durchgeführt. Die Entscheidung erfolgt zu einem globalen Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  für den Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der durchschnittlichen Hörschwelle um mindestens 10 dB. Bei diesen Annahmen und einer Power von 80% benötigt man eine Fallzahl von 88 in jeder der Gruppen (Fallzahlberechnung mit nQuery, Version 7.0). Unter der Annahme einer Drop-Out-Rate von maximal 15% sollen deshalb insgesamt  $3 \times 104 = 312$  Patienten in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden. Die primäre Auswertung wird auf Basis der Intention-to-Treat-Population erfolgen und enthält alle Patienten, die in die klinische Prüfung aufgenommen und randomisiert wurden. Ausgenommen werden nur Patienten, die nach der Randomisierung ihr Einverständnis für die Auswertung der Daten zurückgezogen haben sowie jene Patienten, bei denen im Rahmen der MRT-Untersuchung ein Vestibularisschwannom diagnostiziert wurde.

## **Fazit für die Praxis**

Die HODOKORT-Studie als prospektive, kontrollierte, multizentrische Arzneimittelstudie, die aus der wissenschaftlichen Praxis heraus initiiert und für die ein größere Summe aus öffentlichen Mitteln bewilligt wurde, ist eine der wenigen Beispiele für Studien dieser Art in Deutschland. Hohen Qualitätsstandards verpflichtet, wird sie dazu beitragen, eine Evidenzlücke in der HNO-Heilkunde zu schließen.

An die teilnehmenden Prüfstellen werden besondere organisatorische Anforderungen gestellt. Unabhängig von den Prüfstellen können HNO-Ärzte die Studie unterstützen, indem Sie geeignete Patienten an teilnehmende Prüfstellen (Abb. 4) verweisen. Eine Vorselektion ist vor allem nach audiologischen Kriterien erforderlich.

Für das vereinfachte Screening der audiologischen Einschlusskriterien wurde ein frei verfügbares, auf Microsoft-EXCEL-basiertes „Screening-Makro“ entwickelt [25]. Somit kann in wenigen Schritten die Eignung eines Patienten für die Teilnahme an der Studie aus audiologischer Sicht geprüft werden (Abb. 5).

Geeignete Patienten den Studienzentren zuzuführen ist wichtig, um das Rekrutierungsziel in geplanter Zeit zu erreichen und wird in klinischen Studien oft unterschätzt. Wir möchten besonders niedergelassene Ärzte dazu einladen, sich zu

1  
2 beteiligen. Für sie kann es ein Einstieg für die eigene Mitarbeit an klinischen Studien  
3 sein.

4 Zur Information von Patienten, teilnehmenden Zentren und überweisende HNO-Ärzte  
5 wurde eine Website [<http://hodokort-studie.hno.org>] eingerichtet.  
6  
7  
8  
9

## 10 11 12 **Literatur:**

- 13 1. Alexiou C, Arnold W, Fauser C et al (2001) Sudden sensorineural hearing loss -  
14 Does application of glucocorticoids make sense? Arch. Otolaryngol. Head Neck  
15 Surg. 127(3):253–258
- 16 2. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R (2003)  
17 Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with  
18 normal glucose metabolism. Diabetes Care 26(12):3320–3325
- 19 3. Bullinger M, Kirchberger I (1998) Fragebogen zum Gesundheitszustand. SF-36  
20 ; Handanweisung. Hogrefe, Verl. für Psychologie, Göttingen [u.a.]
- 21 4. Byl FM (1977) Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in  
22 1973: prognosis and incidence. The Laryngoscope 87(5 Pt 1):817–825
- 23 5. Chalmers I, Glasziou P (2009) Avoidable waste in the production and reporting  
24 of research evidence. Lancet 374(9683):86–89. DOI 10.1016/S0140-  
25 6736(09)60329-9
- 26 6. Chan A, Song F, Vickers A et al (2014) Increasing value and reducing waste:  
27 addressing inaccessible research. Lancet 383(9913):257–266. DOI  
28 10.1016/S0140-6736(13)62296-5
- 29 7. Chen C, Halpin C, Rauch SD (2003) Oral steroid treatment of sudden  
30 sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. Otol. Neurotol.  
31 24(5):728–733
- 32 8. Conlin AE, Parnes LS (2007) Treatment of sudden sensorineural hearing loss II.  
33 A meta-analysis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 133(6):582–586
- 34 9. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al (2010) Effects of Intensive Blood-  
35 Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine  
36 362(17):1575–1585. DOI 10.1056/NEJMoa1001286  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

10. Dreier G, Löhler J, Werner JA (2014) Die medizinische Fachgesellschaft 2020 - wissenschaftliche, medizinische und ethische Verantwortung für mehr Evidenz in der Praxis. Zukunftsweisende Gründung eines Studienzentrums (DSZ-HNO) durch die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie und den Deutschen Berufsverband der HNO-Ärzte. DZKF Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung 18(7):16–18
11. Gablenz P von, Holube I (2015) Prävalenz von Schwerhörigkeit im Nordwesten Deutschlands. Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung zum Hörstatus (HÖRSTAT) (Prevalence of hearing impairment in northwestern Germany. Results of an epidemiological study on hearing status (HÖRSTAT)). HNO 63(3):195–214. DOI 10.1007/s00106-014-2949-7
12. Gallo DE, Khojasteh E, Gloor M, Hegemann SCA (2013) Effectiveness of Systemic High-Dose Dexamethasone Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. Audiol Neurotol 18(3):161–170. DOI 10.1159/000346938
13. Garavello W, Galluzzi F, Gaini RM, Zanetti D (2012) Intratympanic Steroid Treatment for Sudden Deafness: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Otol. Neurotol. 33(5):724–729. DOI 10.1097/MAO.0b013e318254ee04
14. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA et al (2014) Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. Lancet 383(9912):166–175. DOI 10.1016/S0140-6736(13)62227-8
15. Klemm E, Deutscher A, Moesges R (2009) A Present Investigation of the Epidemiology in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. Laryngo Rhino Otol 88(8):524–527. DOI 10.1055/s-0028-1128133
16. Labus J, Breil J, Stutzer H, Michel O (2010) Meta-Analysis for the Effect of Medical Therapy Vs. Placebo on Recovery of Idiopathic Sudden Hearing Loss. Laryngoscope 120(9):1863–1871. DOI 10.1002/lary.21011
17. Liebau A, Plontke SK (2015) Lokale Medikamententherapie bei Innenohrschwerhörigkeit. HNO : Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 63(6):396–401. DOI 10.1007/s00106-014-2890-9

18. Macleod MR, Michie S, Roberts I et al (2014) Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 383(9912):101–104. DOI 10.1016/S0140-6736(13)62329-6
19. Niedermeyer HP, Zahneisen G, Luppä P, Busch R, Arnold W (2003) Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone. *Audiol Neurotol* 8(6):316–321. DOI 10.1159/000073516
20. Nosrati-Zarenö R, Hultcrantz E (2012) Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol. Neurotol.* 33(4):523–531. DOI 10.1097/MAO.0b013e31824b78da
21. Olzowy B, Osterkorn D, Suckfüll M (2005) Praktische Erfahrung bestätigt. Hörsturz wesentlich häufiger als bisher angenommen (The incidence of sudden hearing loss is greater than previously assumed). *MMW Fortschritte der Medizin* 147(14):37–38
22. Plontke S (2005) Therapy of hearing disorders - conservative procedures. In: Beleites E (Hrsg) *Restoring Methods of Functional Defects in Head and Neck*. Scientias Verlag, Köln, S 1–65
23. Plontke S, Meisner C, Caye-Thomasen P, Agrawal S, Mikulex T, Parnes LS (2009) A systematic review and metaanalysis of intratympanic glucocorticosteroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 4
24. Plontke SK, Liebau A, Pogorzelski O, Zenner HP (2015) Dependence of Hearing Improvement on the Dose of Intratympanically Applied Glucocorticoids: A Meta-Analysis Using Mathematical Simulations of Clinical Drug Delivery Protocols. Annual conference of the Collegium ORL Amicitiae Sacrum (CORLAS), San Francisco, USA
25. Rahne T, Buthut F, Ploessl S, Plontke SK (2015) A software tool for pure-tone audiometry. Classification of audiograms for inclusion of patients in clinical trials. German version. *HNO* 63(12):857–862. DOI 10.1007/s00106-015-0093-7
26. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A et al (2009) Comparison of 1 mg and 2 mg Overnight Dexamethasone Suppression Tests for the Screening of Cushing's Syndrome in Obese Patients. *Internal Medicine* 48(1):33–39. DOI 10.2169/internalmedicine.48.1234

27. Ventry IM, Weinstein BE (1982) The hearing handicap inventory for the elderly - a new tool. *Ear Hear* 3(3):128–134
28. Wei BPC, Stathopoulos D, O’Leary S (2013) Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *The Cochrane database of systematic reviews* 7:CD003998. DOI 10.1002/14651858.CD003998.pub3
29. Werner JA, Heinrich D (2013) Aktuelle Entwicklung zur Umsetzung des Deutschen Studienzentrums für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO-Informationen*(2):39–40
30. Westerlaken BO, Kleine Ed, van der Laan B, Albers F (2007) The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Laryngoscope* 117(4):684–690. DOI 10.1097/mlg.0b013e3180316d3b
31. Wright, Jackson T., Jr., Williamson JD, Whelton PK et al (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* 373(22):2103–2116. DOI 10.1056/NEJMoa1511939

### **Legenden zu den Abbildungen:**

Abb. 1: Geplanter Zeitverlauf der Studie.

Abb. 2: Schematische Darstellung des dreiarmligen Parallelgruppen-Studiendesigns. Die „Kontrolltherapie“ (mittlere Linie; mittlere Prednisolondosis) stellt die international empfohlene Standardtherapie dar. Die „Experimentelle Therapie 2“ (untere Linie, orale Hochdosis-Dexamethason-Therapie) erfolgt nach [12].

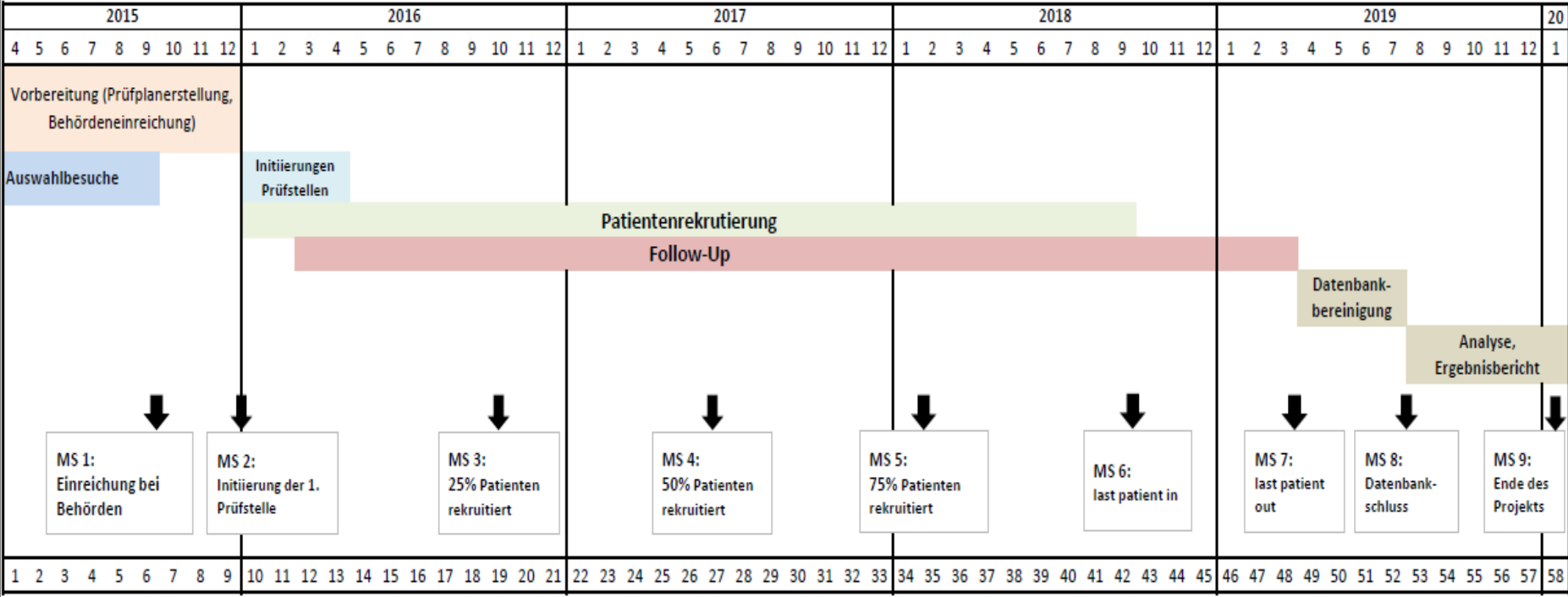
Abb 3: Bei verminderter Insulinsensitivität ist ein höherer Insulinspiegel erforderlich, um die Plasma-Glukose im Normbereich zu halten. „HOMA-IR“ bezeichnet ein nicht-lineares Rechenmodell zur Abbildung des Zusammenhangs zwischen Plasma-Glukose und Plasma-Insulin.

Abb. 4: Teilnehmende Studienzentren der HODOKORT-Studie.

Abb 5: Microsoft-EXCEL-basiertes „Screening-Makro“ für das vereinfachte Screening der audiologischen Einschlusskriterien [25] ©Springer 2015, mit freundlicher Genehmigung).



Abbildung 1



## Abbildung 2

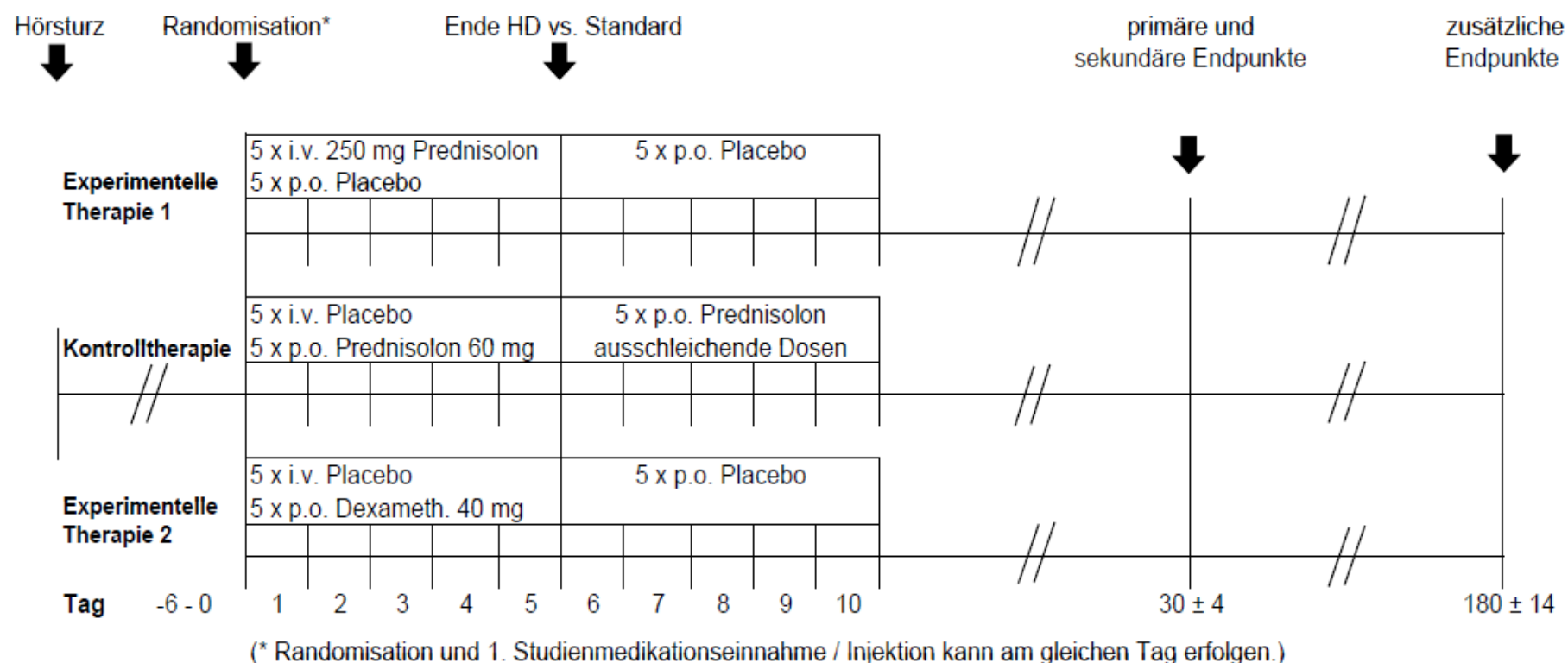


Abbildung 3

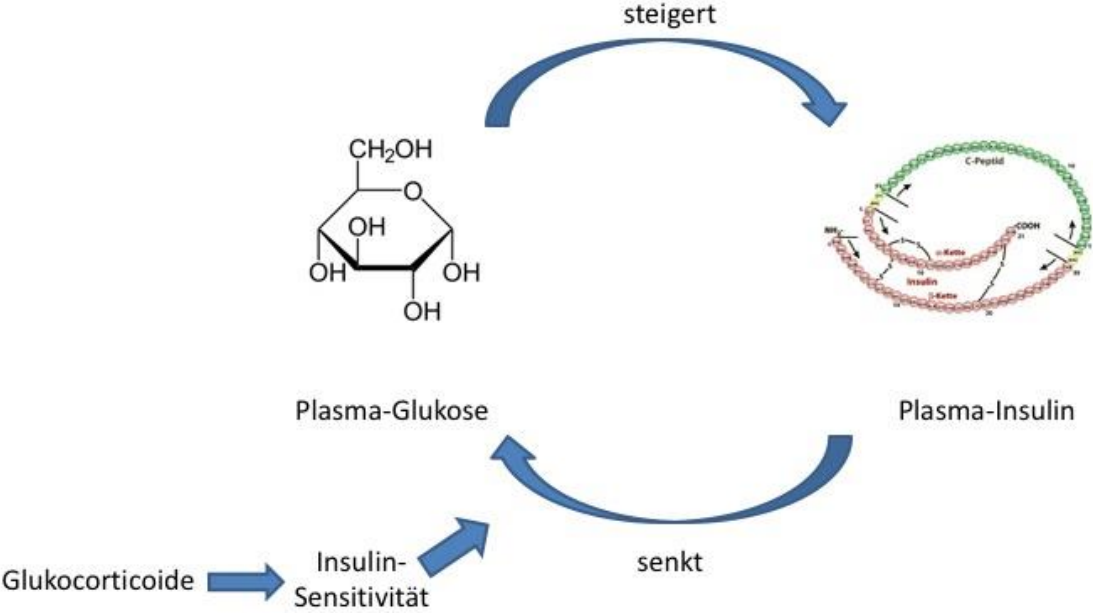
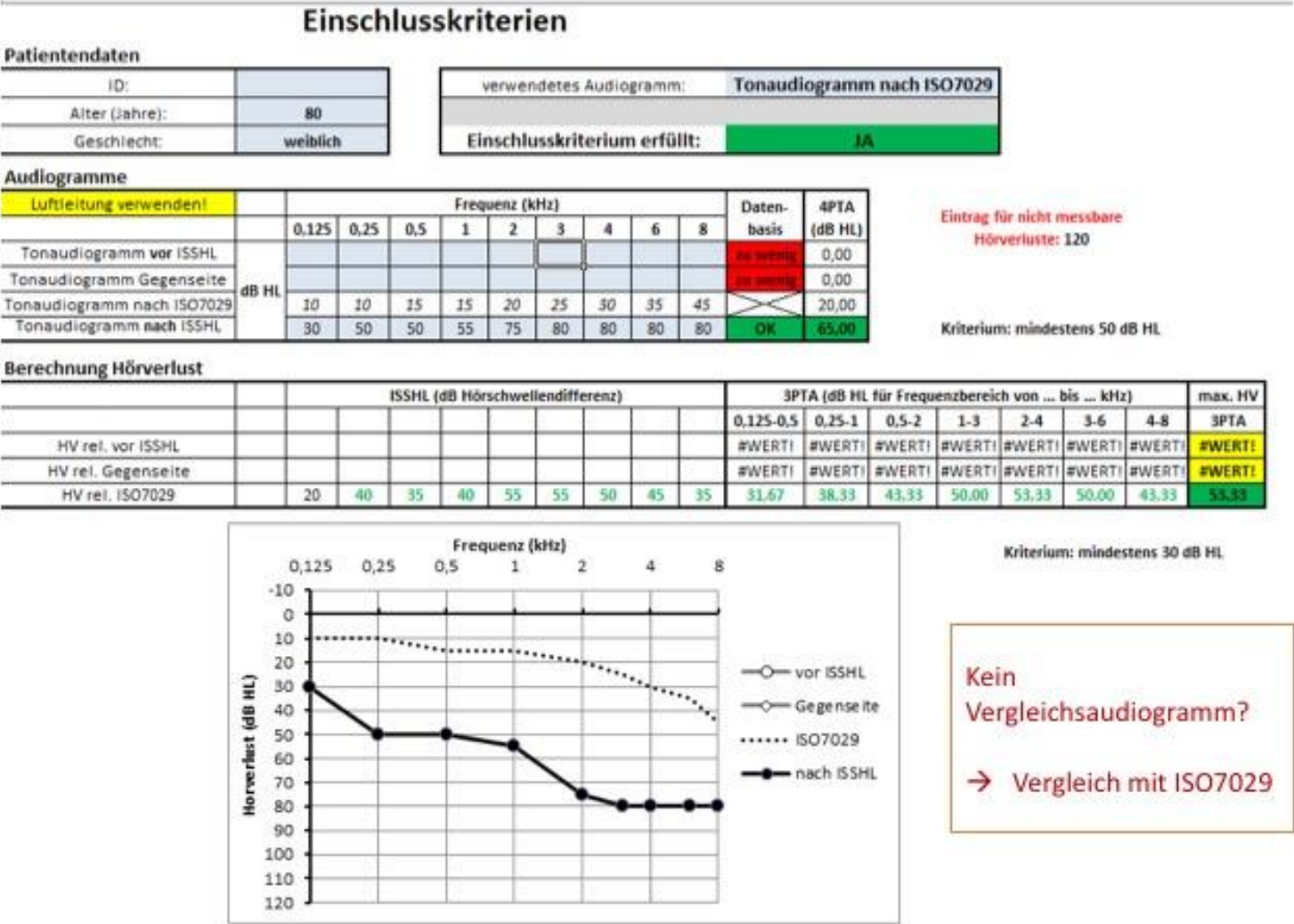


Abbildung 4





**Tabelle 1:** Charakterisierung der StudienpopulationHaupteinschlusskriterien:

- weibliche und männliche Erwachsene (18-80 Jahre)
- einseitiger sensorineuraler Hörverlust
- plötzliches Auftreten des Hörverlustes (innerhalb von 24 h)
- unklare Ursache (keine andere Ohr- oder ZNS-Erkrankung)
- Verschlechterung der Luftleitungs-Hörschwelle um 30 dB HL oder mehr für die 3 am meisten betroffenen benachbarten Frequenzen des betroffenen Ohres (bezogen auf das Audiogramm vor dem Auftreten oder des gesunden Ohres oder Normal-Audiogramm nach DIN-ISO 7029) und absolute Hörschwelle von 50 dB HL oder mehr als Mittelwert der Frequenzen 0,5, 1, 2, 4 kHz ( $4PTA_{0,5-4kHz}$ ).
- Einschluss und Behandlungsbeginn innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten

Hauptausschlusskriterien:

- wiederholter Hörsturz auf betroffener Seite
- bekannte systemische oder otologische (z.B. Mittelohrerkrankung, Vestibularisschwannom, fluktuierender Hörverlust, Morbus Menière) als Ursache des akuten Hörverlustes.
- durchschnittlicher Hörverlust ( $4PTA_{0,5-4kHz}$ )  $< 50$  dB HL  
bestimmte systemische Erkrankungen (Behandlung oder chronische Infektion mit HIV, Hepatitis C oder B, Tuberkulose, insulinabhängiger Diabetes mellitus, laufende immunsupprimierende Behandlung rheumatischer oder chronisch-entzündlicher Erkrankungen, instabile atherosklerotische Erkrankung, Herzinsuffizienz  $>NYHA$  II, schwere psychische Störungen, schwere Osteoporose, Ulcus gastrici sive duodeni, unkontrollierter Bluthochdruck (syst.  $>180$  mmHg oder diast.  $>100$  mmHg))
- Vorbehandlung (spezifisch auf den Hörsturz gerichtete Vorbehandlung<sup>1</sup>)
- Schallleitungsschwerhörigkeit (Air-bone gap  $4PTA_{0,5-4kHz} >10$  dB)
- Schwangerschaft/ Stillzeit

<sup>1</sup> Das heißt, nur eine aktuelle Verordnung in Zusammenhang mit dem Ereignis und Verabreichung/Einnahme einer spezifisch auf den Hörsturz gerichteten Behandlung führt zum Ausschluss.